

Herança do sistema Rh

O sistema Rh, encontrado nas hemácias, levou os pesquisadores a verificar que tal fator obedece às leis da hereditariedade: o fator Rh⁺ é dominante em relação ao fator Rh⁻. Considerando que o caráter (fator Rh) é condicionado por um par de genes alelos, tem-se:

Genótipos	Fenótipos
RR ou Rr	Rh ⁺
rr	Rh ⁻

- o alelo R, que condiciona a produção do antígeno Rh;
- o alelo r, que condiciona a não produção do antígeno Rh.

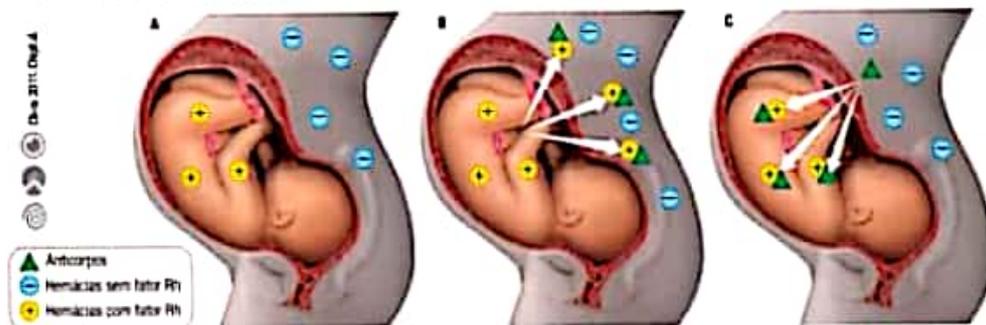
Na prática, a determinação do fator Rh acontece por meio do soro que contém anticorpos anti-Rh, de forma semelhante ao sistema ABC. Coloca-se uma gota de soro em uma lâmina (ou tubo especial) e adiciona-se uma gota de sangue. Se as hemácias aglutinarem, o sangue é Rh⁺; se não aglutinarem, Rh⁻.

Os indivíduos que têm sangue Rh⁻, naturalmente, não apresentam aglutininas anti-Rh. Entretanto, quando recebem sangue Rh⁺, tornam-se capazes de produzi-las. Essa situação pode ocorrer em transfusões de sangue e gestações em que a mãe é Rh⁻.

Eritroblastose fetal

Após a identificação do fator Rh, foi encontrada a causa de uma das principais incompatibilidades entre a mãe e o feto: a **eritroblastose fetal**, também conhecida como doença hemolítica do recém-nascido (DHRN). Para que essa manifestação ocorra, a mãe deve ser Rh⁻, e o feto, Rh⁺ (ver esquema, letra A). A seguir, são descritas as etapas da possível ocorrência dessa incompatibilidade materno-fetal.

- Ao final da gestação, principalmente durante o parto, em que a placenta é descolada, pode ocorrer a passagem de pequenas quantidades de sangue do feto para a circulação materna. Quando o sangue da mãe (Rh⁻) entra em contato com as hemácias que apresentam o fator Rh do feto, o sistema de defesa materno inicia a produção de anticorpos anti-Rh (ver esquema, letra B). Nesse caso, diz-se que a mãe torna-se sensibilizada, pois recebe antígenos que ela não tem e, por isso, seu sistema imunológico é ativado a produzir anticorpos.
- Essa produção de anticorpos pode demorar até 72 horas. Desse modo, o primeiro filho geralmente não sofre nada, pois já terá nascido antes desse prazo.
- Entretanto, caso a mãe tenha sido sensibilizada anteriormente por meio de uma transfusão de sangue Rh⁺, o primeiro filho também pode vir a desenvolver a eritroblastose fetal.
- As futuras gestações poderão ser comprometedoras para os fetos que apresentem Rh⁺, uma vez que a quantidade de aglutininas anti-Rh no sangue materno torna-se alta a ponto de provocar uma destruição considerável de hemácias fetais (ver esquema, letra C). Essa doença é chamada de eritroblastose fetal porque o feto, em resposta à destruição de suas hemácias, lança na circulação sanguínea numerosos eritroblastos (hemácias imaturas), que normalmente estariam em sua medula óssea.



■ Representação esquemática da eritroblastose fetal

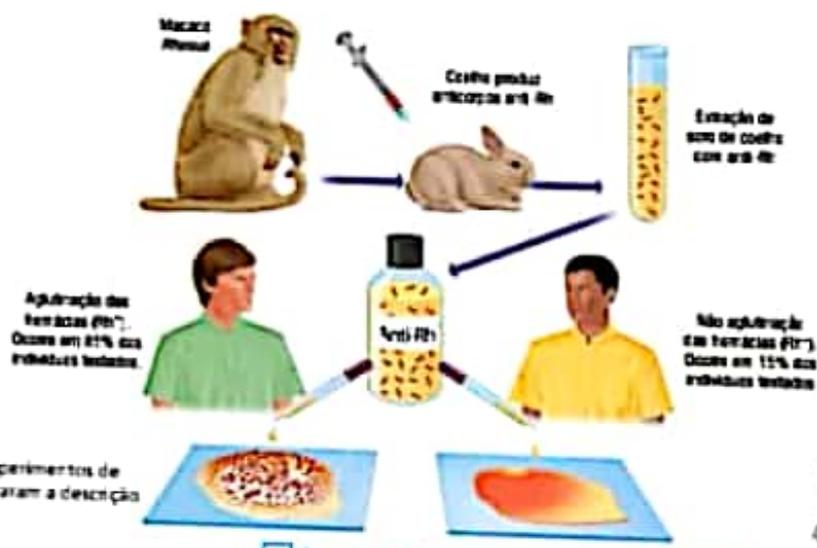
Sistema Rh

Em 1937, Karl Landsteiner e o estadunidense Alexander Wiener (1907-1976) realizaram pesquisas referentes às reações envolvidas entre antígenos e anticorpos e identificaram o sistema Rh.

Ao injetarem sangue do macaco *Rhesus* (*Macaca mulata*) em coelhos, os pesquisadores perceberam que esses animais produziam anticorpos capazes de aglutinar o sangue doado. Tal fato levou Landsteiner e Wiener a concluir que o sangue do macaco tinha um aglutinogênio (antígeno) diferente do sistema ABO e que foi denominado fator Rh, em referência ao nome dos macacos.

Os anticorpos produzidos pelos coelhos foram denominados aglutininas anti-Rh. Os pesquisadores extraíram desses animais o soro contendo aglutininas anti-Rh. Em seguida, colocaram o soro em contato com o sangue do macaco *Rhesus* e verificaram que o soro aglutinava as hemácias. Passaram, então, a estudar o fenômeno na espécie humana.

Quando colocavam o soro com as aglutininas anti-Rh em contato com sangue humano, a maioria das amostras apresentava a aglutinação das hemácias. Uma pequena parte do sangue humano (aproximadamente 15%) não apresentava nenhuma reação. O sangue que manifestava a aglutinação foi denominado Rh positivo (Rh⁺); e o que não apresentava aglutinação, Rh negativo (Rh⁻).



■ Representação esquemática dos experimentos de Landsteiner e Wiener, que possibilitaram a descrição do sistema Rh.

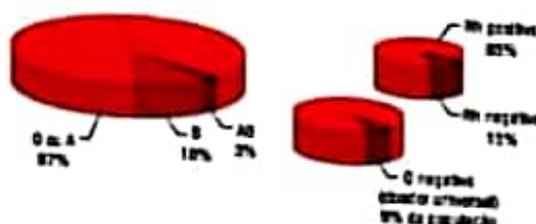
Conexões

Tipos de sangue e a população brasileira

1-1
A porcentagem de tipos sanguíneos varia em diferentes grupos populacionais. Muitos povos indígenas, como várias tribos da América, não possuem o tipo E. No Brasil, os tipos O e A respondem, juntos, por quase 90% dos habitantes. [...] Praticamente todos os mamíferos possuem tipos sanguíneos. Os cachorros têm seis tipos, os bois, dez, os carneiros, sete e as galinhas, cinco.

STAM, Giba. O que determina os diferentes tipos de sangue? Disponível em: <http://super.abril.com.br/curiosidades-que-determinam-os-diferentes-tipos-de-sangue/>. Acesso em: 10/05/2014.

Tipos sanguíneos na população brasileira





As hemácias destruídas liberam hemoglobinas no sangue, que se convertem em bilirrubina no fígado, provocando problemas hepáticos e **íctericia**. No entanto, a acumulação de bilirrubina no sistema nervoso central (SNC) pode ser grave, provocando lesões neurológicas.

Atualmente, é possível administrar o soro (anti-Rh) na circulação materna, procedimento que elimina as hemácias fetais do sangue materno, evitando a sensibilização da mãe. A transfusão de sangue intrauterino e a antecipação do parto são medidas adotadas em situações mais graves.

Outros sistemas sanguíneos humanos

Por meio desses sistemas, em casos clínicos específicos, os médicos identificam reações em transfusões como em casos de transfusões anteriores que sensibilizam o organismo.

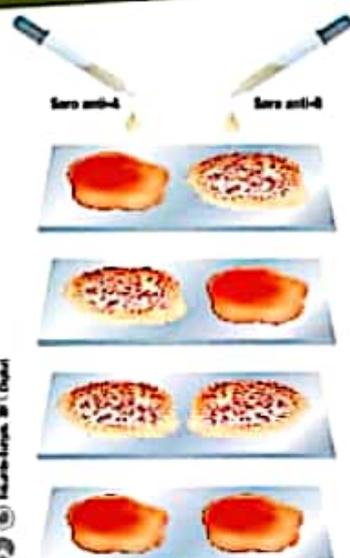
Além do sistema ABO e do fator Rh, já foram constatados outros grupos sanguíneos humanos. O sistema MN, por exemplo, não restringe transfusões sanguíneas, porque as pessoas não têm, naturalmente, aglutininas contra os antígenos M e N no plasma sanguíneo. A herança desse sistema sanguíneo é de codominância e determinada por dois tipos de alelo:

- L^M – condiciona a presença do antígeno M na membrana das hemácias
- L^N – condiciona a presença do antígeno N na membrana das hemácias

Genótipos	Tipo de antígeno	Fenótipo
$L^M L^M$	Antígeno M	M
$L^N L^N$	Antígeno N	N
$L^M L^N$	Antígenos M e N	MN

Organize as ideias

3 Gabarito



4 Análise os esquemas e complete os espaços com o tipo sanguíneo correspondente. Em seguida, explique a relação entre os sistemas sanguíneos humanos e os fatores imunitários (antígenos e anticorpos).

Grupo B: aglutinação somente em presença de soro anti-B

Grupo A: aglutinação somente em presença de soro anti-A

Grupo AB: aglutinação nas duas gotas de sangue

Grupo O: ausência de aglutinação

íctericia: coloração amarelada da pele, da esclerótica (branco do olho) e das mucosas do corpo em virtude do aumento da quantidade de bilirrubina, pigmento amarelo-avermelhado no sangue, formada pela decomposição da hemoglobina.

Cromossomos sexuais

Os cromossomos sexuais são diferentes dos cromossomos autossomos (A), pois, além de definirem o sexo biológico nas espécies, carregam genes que determinam inúmeras características nos indivíduos.

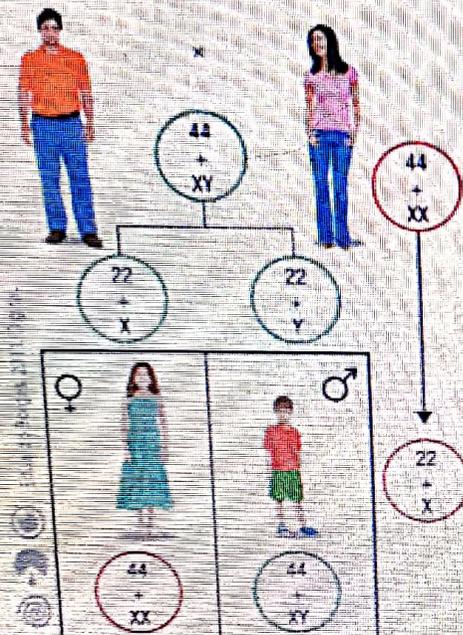
Determinação do sexo pelos sistemas XY, ZW e XO

A determinação do sexo na espécie humana e em outros animais é definida pelos sistemas sexuais, embora o tipo de cromossomo e sua forma de herança variem entre as espécies.

7 Sugestão de encaminhamento e abordagem do tema.

■ Cromossomos sexuais humanos. Observe que o cromossomo X, à esquerda, é bem maior que o Y, à direita.

Sistema XY humano



■ Por conterem cromossomos X ou Y, os espermatozoides determinam o sexo biológico do indivíduo na fecundação.

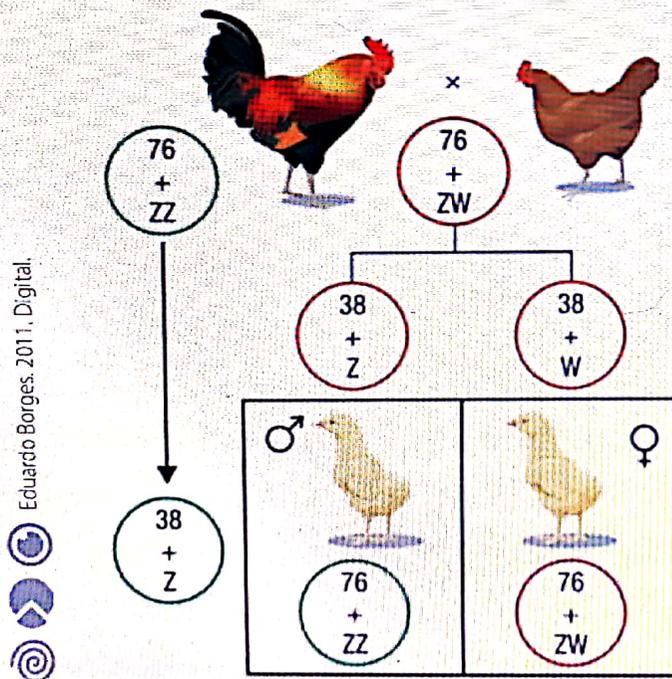
A diferença entre os sexos biológicos nos seres humanos deve-se aos cromossomos sexuais X e Y. Por isso, estes são determinantes do sistema XY.

Na constituição cromossômica humana, há 23 pares de cromossomos, sendo o cariótipo feminino 44A + XX e o masculino 44A + XY. Os 22 pares são autossomos e o par sexual (X e Y) é formado por alossomos. Na gametogênese, as mulheres produzem gametas com um cromossomo sexual X. Já os homens produzem dois tipos de gametas em relação à presença de cromossomos sexuais: metade com o cromossomo X e a outra metade com o cromossomo Y. Por esse motivo, os homens são denominados organismos heterogaméticos (gametas diferentes); e as mulheres, homogaméticas (gametas iguais).



Sistema ZW: aves

O sistema ZW ocorre nas aves e, nesse caso, é a fêmea que determina o sexo biológico dos descendentes, e não o macho. Desse modo, as fêmeas são heterogaméticas e apresentam os cromossomos sexuais ZW, já os machos são homogaméticos e apresentam cromossomos sexuais iguais ZZ.

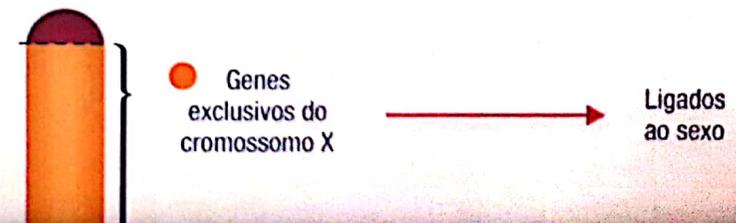


Eduardo Borges, 2011. Digital.

Herança ligada ao sexo

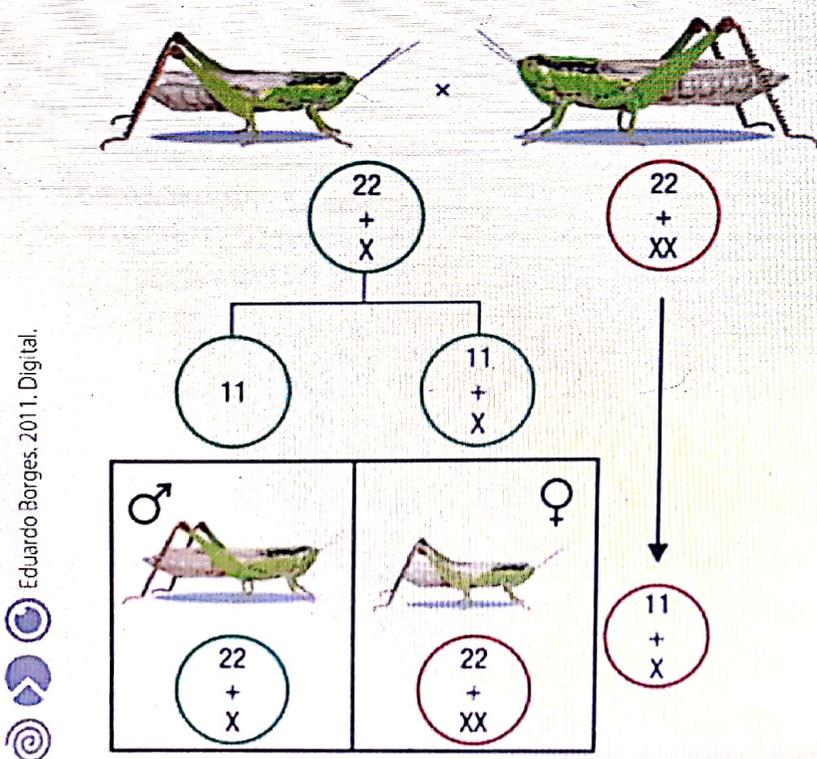
Mesmo apresentando tamanhos diferentes, os cromossomos sexuais têm regiões correspondentes, denominadas homólogas. Nesses locais, existem alelos para as mesmas características fenotípicas.

Contudo, a diferença entre os dois cromossomos sexuais possibilita a existência de **regiões não homólogas**. No caso dos seres humanos, isso significa que o cromossomo X apresenta alelos exclusivos, ou seja, localizados em uma região sem correspondência no cromossomo Y. Esse fenômeno também acontece no cromossomo Y, que apresenta genes alelos não correspondentes em X. As regiões não correspondentes (não homólogas ou porção ímpar) constituem as principais heranças dos cromossomos sexuais.



Sistema X0: insetos

A determinação sexual do tipo X0 ocorre entre diversos insetos, como percevejos, baratas, gafanhotos e besouros. Nesse caso, as células somáticas (2n) do macho apresentam um cromossomo a menos, pois falta o cromossomo Y. Por esse motivo, as fêmeas são XX; e os machos, X0. Foi a partir de uma espécie de inseto que os cromossomos sexuais foram identificados e descritos.



Eduardo Borges, 2011. Digital.



► Regiões homólogas e não homólogas entre os cromossomos sexuais

No esquema anterior, é possível perceber que os diferentes tipos de herança sexual dependem da localização dos genes nos cromossomos sexuais. Os genes existentes exclusivamente no cromossomo sexual Y ocorrem apenas nos homens e são denominados **holândricos** (do grego *holos*, todo; *andros*, masculino). Por sua vez, os genes situados somente no cromossomo X são **ligados ao sexo**.

Sua manifestação ocorre em proporções diferentes nos dois sexos, pois o homem tem apenas um cromossomo X, e a mulher apresenta dois. Por isso, a herança ligada ao sexo depende da dominância ou da recessividade desses genes.

Os exemplos mais importantes são causados por genes recessivos **localizados no cromossomo X**, como a hemofilia e o daltonismo. Há ainda outras anomalias ligadas aos cromossomos sexuais, como a distrofia muscular de Duchenne, o glaucoma juvenil e a hidrocefalia ligada ao X.

Doenças causadas por esse tipo de herança não acontecem apenas entre os seres humanos. Os gatos podem apresentar a hipoplasia testicular (testículos atrofiados); os bovinos, a hipotricose (ausência de pelos); os camundongos, a cauda curta e retorcida; entre outros.

Hemofilia

Em condições normais, após um ferimento no corpo, ocorre a coagulação do sangue. Isso acontece para evitar a perda de sangue e que problemas mais graves ocorram. Entretanto, nos hemofílicos, o processo de coagulação é muito demorado, fazendo com que a pessoa tenha hemorragias, que podem ser causadas por ferimentos ou não.

Como a **hemofilia** é determinada pelo gene recessivo ligado ao sexo (cromossomo X), são possíveis os seguintes genótipos e fenótipos:

tação do sangue. Isso acontece para evitar a perda de sangue e que problemas mais graves ocorram. Entretanto, nos hemofílicos, o processo de coagulação é muito demorado, fazendo com que a pessoa tenha hemorragias, que podem ser causadas por ferimentos ou não.

Como a **hemofilia** é determinada pelo gene recessivo ligado ao sexo (cromossomo X), são possíveis os seguintes genótipos e fenótipos:

Genótipos	Fenótipos
$X^H X^H$	Mulher normal
$X^H X^h$	Mulher normal portadora
$X^h X^h$	Mulher hemofílica
$X^H Y$	Homem normal
$X^h Y$	Homem hemofílico

A **hemofilia A** (ou clássica) deve-se à falta ou redução de uma proteína conhecida como fator VIII da coagulação, ou globulina anti-hemofílica. A probabilidade de que o gene recessivo h se manifeste no homem é de, aproximadamente, $1/10\,000$, já que o sexo masculino apresenta apenas um cromossomo X. Na mulher, a probabilidade é de $\frac{1}{10\,000} \cdot \frac{1}{10\,000} = \frac{1}{100\,000\,000}$, pois o gene h deve afetar os dois cromossomos sexuais X. Por isso, é uma doença raríssima em mulheres.

Também existe a **hemofilia B** ou doença de Christmas (mais rara), em que ocorre a redução do fator IX de coagulação sanguínea. Os genes dessas duas doenças hemorrágicas localizam-se no braço longo do **cromossomo X**, sem

Os sintomas da hemofilia surgem no primeiro ano de vida, quando a criança começa a engatinhar. Ela apresenta hematomas, sangramentos nas articulações, podendo ocorrer hemorragia cerebral. O diagnóstico é realizado após avaliação clínica e realização de exames laboratoriais, que medem o tempo de coagulação. O histórico familiar também é avaliado, pois trata-se de uma doença hereditária. Para evitar as transfusões, que podem resultar em contaminação, os tratamentos incluem medicamentos recombinantes, ou seja, produzidos por meio de técnicas de Engenharia Genética, contendo, em sua fórmula, a proteína de coagulação de que o organismo necessita.

guiação de que o gene

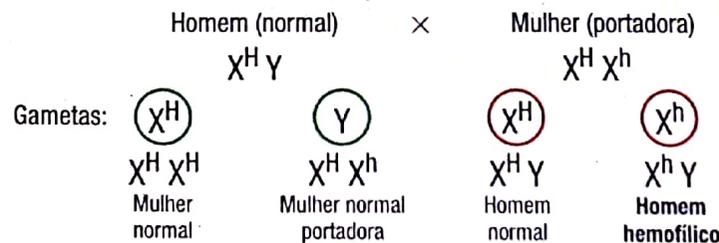
A **hemofilia A** (ou clássica) deve-se à falta ou redução de uma proteína conhecida como fator VIII da coagulação, ou globulina anti-hemofílica. A probabilidade de que o gene recessivo **h** se manifeste no homem é de, aproximadamente, 1/10 000, já que o sexo masculino apresenta apenas um cromossomo X. Na mulher, a probabilidade é de $\frac{1}{10000} \cdot \frac{1}{10000} = \frac{1}{100000000}$, pois o gene **h** deve afetar os dois cromossomos sexuais X. Por isso, é uma doença raríssima em mulheres.

Também existe a **hemofilia B** ou doença de Christmas (mais rara), em que ocorre a redução do fator IX de coagulação sanguínea. Os genes dessas duas doenças hemorrágicas localizam-se no braço longo do **cromossomo X**, sem correspondência no cromossomo Y.

Exercício resolvido

Um casal normal para a hemofilia teve um descendente hemofílico.

a) Qual é a probabilidade de o casal vir a ter outro descendente hemofílico? Represente o cruzamento.



b) Qual é a probabilidade de ocorrer um caso de hemofilia entre os descendentes do sexo masculino?

Resposta: nesse caso, o sexo já está determinado, por isso a probabilidade somente é verificada nos casos de hemofílicos. Dessa forma, a resposta é 1/2.

Daltonismo

Essa anomalia visual afeta os cones, células da retina responsáveis pela visão colorida, e foi descrita por **John Dalton**. Também conhecida como discromatopsia, caracteriza-se como uma deficiência na visão que dificulta a percepção de uma ou mais cores, afetando cerca de 5% da população masculina e 0,25% da feminina. Dependendo do pigmento afetado nos cones (vermelho, verde ou azul), ocorrem diferentes tipos de daltonismo.

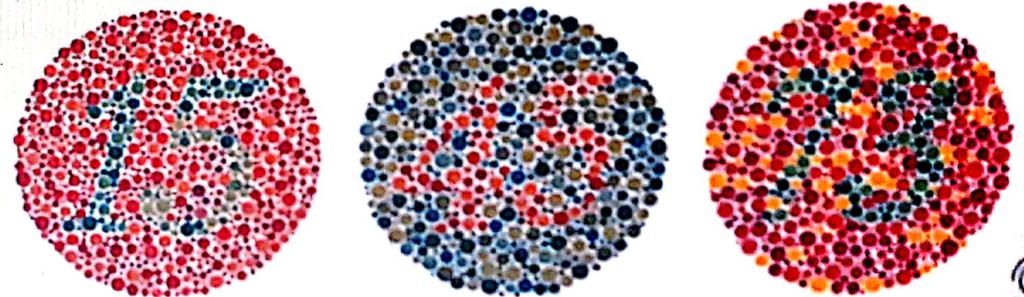
- A maioria das pessoas daltônicas, quando há pouca luz, não consegue distinguir entre tons de vermelho e verde.
- Algumas não distinguem o azul do amarelo.
- Um grupo muito pequeno apresenta uma condição chamada monocromatismo, ou seja, enxerga somente em preto e branco. Na visão monocromática, apenas os bastonetes (células responsáveis pela visão em preto e branco) são funcionais.

A identificação do daltonismo pode ser realizada por um teste inicial simples. Quais números aparecem ao lado?

Se forem identificados, respectivamente, os números 15, 45 e 73, a percepção para as cores é normal. Caso não sejam identificados, são necessários outros testes e exames com acompanhamento médico para definir a existência do daltonismo e como ele se expressa.

Quanto aos genótipos e aos fenótipos dessa herança ligada ao sexo, observe o quadro a seguir.

John Dalton (1766-1844), químico e físico britânico, formulou a Teoria Atômica. Em 1794, apresentou a primeira descrição da doença de que ele mesmo era portador: o daltonismo.



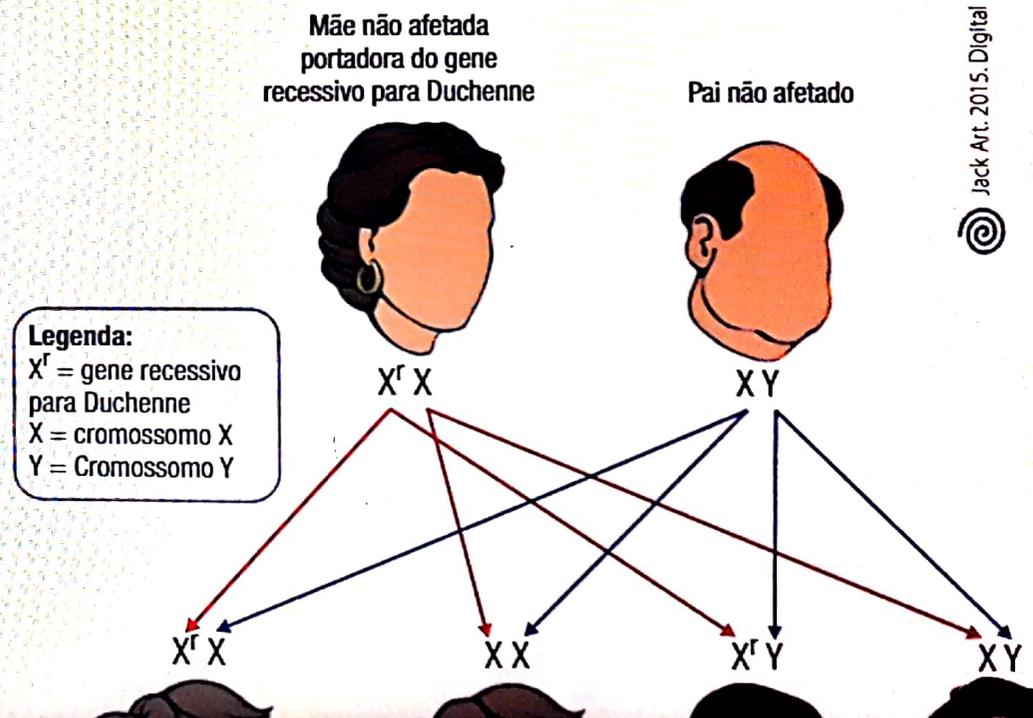
Quanto aos genótipos e aos fenótipos dessa herança ligada ao sexo, observe o quadro a seguir.

Genótipos	Fenótipos
$X^D X^D$	Mulher normal
$X^D X^d$	Mulher normal portadora
$X^d X^d$	Mulher daltônica
$X^D Y$	Homem normal
$X^d Y$	Homem daltônico

Os cruzamentos que envolvem o daltonismo são semelhantes aos casos de hemofilia, visto que as duas anomalias são causadas por genes recessivos ligados ao sexo.

Distrofia muscular de Duchenne

Essa doença é causada por uma mutação no gene codificador da proteína muscular chamada distrofina, fundamental para o músculo. Sem a distrofina, os músculos esqueléticos perdem a elasticidade e se degeneram, provocando uma fraqueza progressiva. Os sintomas começam a ser percebidos entre 2 e 6 anos, e o quadro se agrava com o avanço da idade. Com



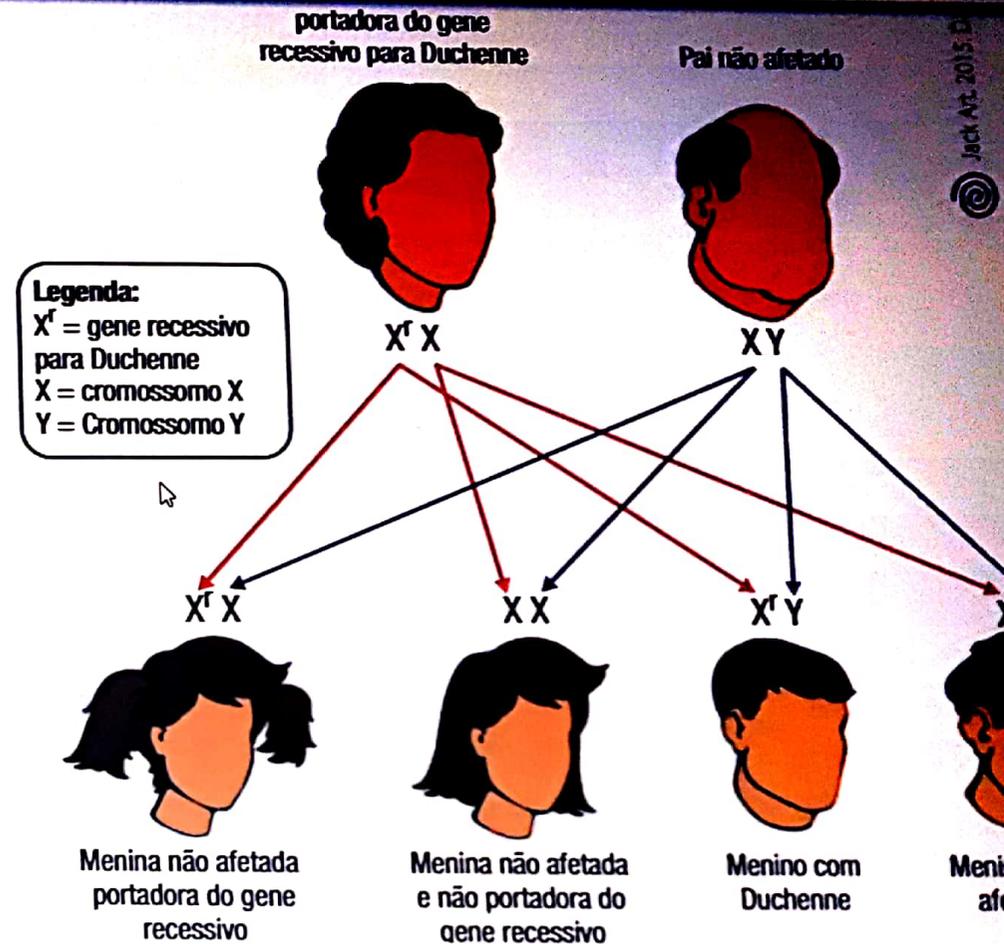
semelhantes aos casos de hemofilia, visto que as duas anomalias são causadas por genes recessivos ligados ao sexo.

Distrofia muscular de Duchenne

Essa doença é causada por uma mutação no gene codificador da proteína muscular chamada distrofina, fundamental para o músculo. Sem a distrofina, os músculos esqueléticos perdem a elasticidade e se degeneram, provocando uma fraqueza progressiva. Os sintomas começam a ser percebidos entre 2 e 6 anos, e o quadro se agrava com o avanço da idade. Com ocorrência quase exclusiva em meninos, a distrofia de Duchenne é causada por um gene recessivo ligado ao cromossomo X. Os indivíduos afetados raramente vivem além dos 20 anos.

8 Sugestão de encaminhamento e abordagem do tema.

Volume 4



Como reconhecer se a genealogia trata de herança ligada ao sexo? E se é dominante ou recessiva?

1º exemplo: herança recessiva ligada ao sexo

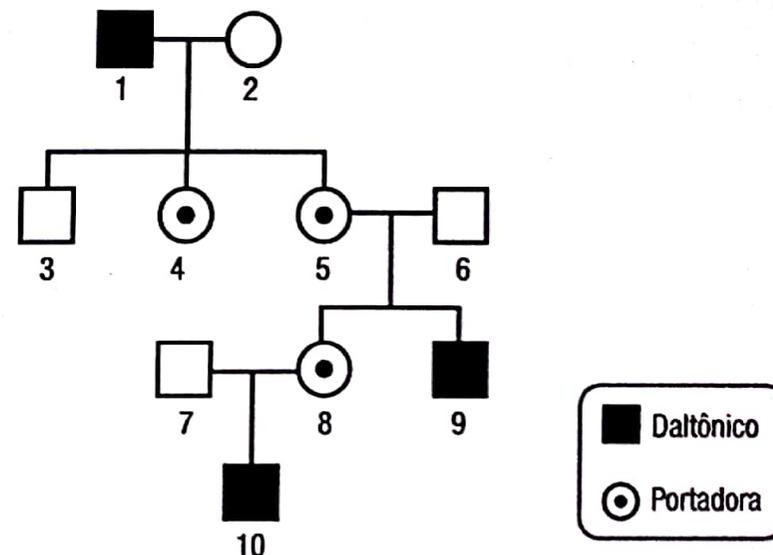
Essa genealogia mostra que

a) o caráter é **ligado ao sexo** porque:

- não é distribuído igualmente nos dois sexos;
- não ocorre transmissão direta de pai para descendente do sexo masculino.

b) o caráter é **recessivo** porque:

- existem mais homens afetados pelo caráter fenotípico que mulheres;
- o homem afetado transmite o cromossomo sexual X com o gene recessivo para suas filhas, as quais são consideradas portadoras, mas não apresentam a característica pelo fato de serem heterozigotas;
- é a mulher que transmite o gene ligado ao sexo, e o homem transmite o cromossomo Y (que não apresenta esse gene) aos filhos do sexo masculino. Exemplos: hemofilia, daltonismo e distrofia muscular de Duchenne.



2º exemplo: herança dominante ligada ao sexo

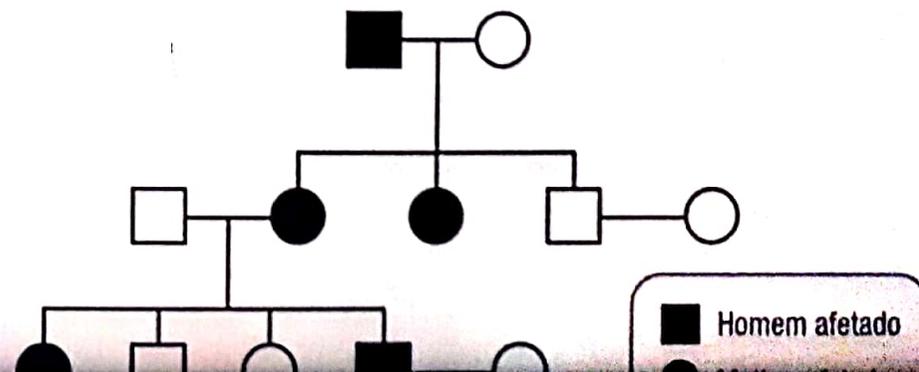
Essa genealogia mostra que

a) o caráter é **ligado ao sexo** porque:

- não é distribuído igualmente nos dois sexos;
- não ocorre transmissão direta de pai para descendente do sexo masculino.

b) o caráter é **dominante** porque:

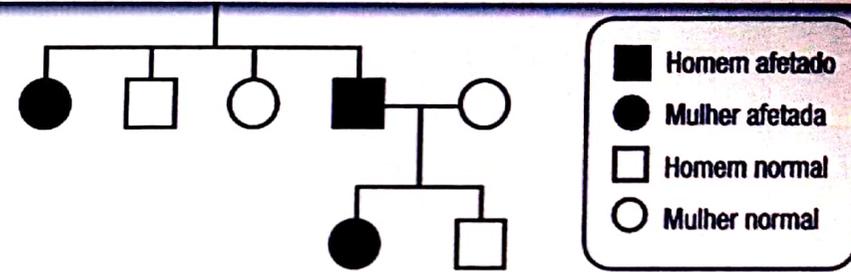
- existem mais mulheres afetadas pelo caráter fenotípico



b) o caráter é **dominante** porque:

- existem mais mulheres afetadas pelo caráter fenotípico que homens;
- homens afetados sempre terão filhas afetadas, pois transmitem a elas o cromossomo X com o gene dominante.

Como o caráter fenotípico apresenta dominância, se a mulher tiver pelo menos um cromossomo X com o gene, ela será afetada. Exemplo: **raquitismo hipofosfatêmico**.



Herança restrita ao sexo

Relaciona-se aos genes presentes no cromossomo que apenas um sexo apresenta: o **cromossomo Y**. Esses genes denominam-se **holândricos** (*holos*, todo; *andros*, masculino) e estão localizados em uma região **sem homologia** com o cromossomo X. Por esse motivo, as características condicionadas por tais genes são restritas aos homens e somente transmitidas para os descendentes do sexo masculino.

O gene SRY que desencadeia a diferenciação dos testículos nos embriões de mamíferos são um exemplo de gene holândrico.

9 Considerações a respeito da herança restrita ao sexo.

Herança influenciada pelo sexo

Na **herança influenciada pelo sexo**, o gene que condiciona certa característica é afetado pelas condições hormonais e fisiológicas do sexo do indivíduo. Considera-se que um gene é influenciado pelo sexo quando ele é autossômico e atua como dominante em um sexo e recessivo no outro. Essa diferença de dominância em função do sexo é verificada nos indivíduos heterozigotos.

Os genes responsáveis pela determinação dos diferentes tipos de voz do homem (baixo, barítono e tenor) e da mulher (contralto, meio-soprano e soprano) constituem exemplos de **herança influenciada pelo sexo**.

Um exemplo muito comum é a **calvície** (alopecia androgenética), cuja intensidade pode ser hereditária. Na espécie humana, é determinada pelo alelo C, que se comporta como dominante nos homens e recessivo nas mulheres. No entanto, esse caráter fenotípico também pode ocorrer em virtude de fatores não hereditários, como seborreia e distúrbio da glândula tireóidea.

Os hormônios sexuais, principalmente a testosterona, também têm importante relação com a calvície. Observe, a seguir, o mecanismo genético da calvície.

Genótipo	Fenótipo	
	Homem	Mulher
CC	Calvo	Calva
Cc	Calvo	Não calva
cc	Não calvo	Não calva

Atividades